

Improving and protecting skin, scalp or mucosa, e.g. to combat aging or promote wound healing, by topical application of proteoglycan modulating agent, e.g. plant or microbial extract

Patent Number : EP1407760

International patents classification : A61K-007/42 A61K-007/48 A61K-008/00 A61K-007/06 A61K-008/30 A61K-008/72 A61K-008/96 A61K-031/00 A61K-031/045 A61K-031/047 A61K-031/185 A61K-031/194 A61K-031/352 A61K-031/565 A61K-031/575 A61K-031/716 A61K-031/724 A61K-035/66 A61K-035/74 A61K-035/78 A61K-036/00 A61K-036/185 A61K-036/48 A61K-038/22 A61K-045/00 A61P-003/00 A61P-017/00 A61P-017/02 A61P-017/14 A61P-017/16 A61Q-005/00 A61Q-017/04 A61Q-019/00

• Abstract :

EP1407760 A NOVELTY - Cosmetic treatment method for improving and/or protecting the human skin, scalp and/or mucosa involves topical application of a preparation (A) containing at least one proteoglycan modulating agent (I), preferably a lumican, syndecan, versican, decorin and/or glypican modulator (Ia).

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is included for cosmetic preparations containing (Ia) together with UV-light protection factors and/or antioxidants.

ACTIVITY - Dermatological; Vulnery; Antialopecia; Antiinflammatory; Antiseborrheic; Antipruritic.

MECHANISM OF ACTION - Proteoglycan modulator.

USE - The use of (Ia) is claimed for the production of:

(1) cosmetic compositions for protecting the human skin, scalp or mucosa against aging, toxic environmental factors, the effects of UV light or oxidative stress;

(2) dermatological compositions for promoting wound healing or for combating alopecia, cellulitis or acne rosacea; or

(3) cosmetic compositions for improving the function of the dermal-epidermal junction.

Further beneficial effects of (I)/(Ia) include tightening the skin; increasing the elasticity and water binding capacity; promoting regeneration and renewal (e.g. in accelerating wound healing); strengthening dermal macromolecules and increasing resistance to non-enzymatic glycolysis; improving the balance of growth factors; promoting the formation of microfibrils in the skin; reducing wrinkle formation; inhibiting inflammatory processes causing irritation, erythema and pruritis; promoting melanin synthesis; and strengthening the immune system in the skin (and thus the defense against harmful environmental factors).

ADVANTAGE - A new mechanism for improving the condition of the skin, scalp and/or mucosa is provided; tests in human dermal fibroblasts and keratinocytes from donors of different ages showed that the amounts of mRNA for lumican in fibroblasts and mRNA for syndecan-I in keratinocytes were markedly reduced with increasing age, demonstrating the synthesis rates for lumican and syndecan-I have a significant effect on skin aging.

(I)/(Ia) may have a synergistic skin protective effect when used in combination with UV-protectants and/or antioxidants. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : EP1407760 A1 20040414 DW2004-29 A61K-007/48 Ger 14p * AP: 2002EP-0292475 20021008 DSR: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR

WO200454532 A1 20040701 DW2004-44 A61K-007/48 Ger AP: 2003WO-EP10767 20030927 DSNW: JP KR US DSRW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR

EP1536766 A1 20050608 DW2005-37 A61K-007/48 Ger FD: Based on WO200454532 AP: 2003EP-0811270 20030927; 2003WO-EP10767 20030927 DSR: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR US20060002866 A1 20060105 DW2006-05 A61K-007/42 AP: 2003WO-EP10767 20030927; 2005US-0530821 20050408 JP2006510679 W 20060330 DW2006-23 A61K-008/00 26p FD: Based on WO200454532 AP: 2003WO-EP10767 20030927; 2004JP-0559662 20030927

Priority n° : 2002EP-0292475 20021008

Covered countries : 34

Publications count : 5

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (COGN-) COGNIS FRANCE SA (CONT/) CONTET-AUDONNEAU J (DANO/) DANOUX L (GILL/) GILLES P (JEAN/) JEANMAIRE C (MAQU/) MAQUART F (WEGR/) WEGROWSKI Y

Inventor(s) : CONTET-AUDONNEAU J; DANOUX L; JEANMAIRE C; MAQUART F; PAULY G; WEGROWSKI Y; GILLES P

• Accession codes :

Accession N° : 2004-307054 [29]

Sec. Acc. n° CPI : C2004-116569

• Derwent codes :

Manual code : CPI: B01-A01 B01-A02 B04-A07E B04-A08C2 B04-A10 B04-C01 B04-C02 B04-J02 B10-A07 B10-J02 B14-L01 B14-L06 B14-N17 B14-R02 B14-R05 B14-S08 D08-B03 D08-B09A

Derwent Classes : B05 D21

Compound Numbers : RA0EBN-K RA0EBN-T RA0EBN-M R01875-K R01875-T R01875-M R06436-K R06436-T R06436-M RA0696-K RA0696-T RA0696-M RA0KX4-K RA0KX4-T RA0KX4-M RA3P0X-K RA3P0X-T RA3P0X-M RA0137-K RA0137-T RA0137-M RA061R-K RA061R-T RA061R-M RA03C2-K RA03C2-T RA03C2-M RA063A-K RA063A-T RA063A-M RA00TQ-K RA00TQ-T RA00TQ-M

• Update codes :

Basic update code :2004-29

Equiv. update code :2004-44; 2005-37; 2006-05; 2006-23

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

R00290-K R00290-T R00290-M R07423-K
R07423-T R07423-M RA0120-K RA0120-
T RA0120-M

Others :

Technology Abstract

TECHNOLOGY FOCUS

PHARMACEUTICALS - Preferred

Components: (1a) is:

(1) a plant extract, a microbial extract and/or a fermentation product of plant origin, especially an extract of the plant *Pisum sativum* or *Vigna aconitifolia*;
(2) mannitol, cyclodextrin, yeast extract and/or disodium succinate; or
(3) a phytosterol, phytoestrogen, triterpene, triterpene saponin, steroid saponin, peptide, flavonoid or flavonoid derivative.

Keyword Index Terms

[1] 98627-1-0-0-CL; 90877-0-0-0-CL; 162165-0-0-0-CL; 378520-0-0-0-CL; 184622-0-0-0-CL; 184620-0-0-0-CL; 184600-0-0-0-CL; 184618-0-0-0-CL; 949-1-0-0-CL; 92005-0-0-0-CL; 184596-0-0-0-CL

UP4

2004-05

UE4

2004-07; 2005-06; 2006-01; 2006-04

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Juli 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/054532 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/48,
7/06, 31/00, 35/78

Les Nancy (FR). JEANMAIRE, Christine [FR/FR];
34, avenue de la Garenne, F-54000 Nancy (FR). WE-
GROWSKI, Yanusz [FR/FR]; 5, Allée Vautes, F-51430
Bezannes (FR). MAQUART, François-Xavier [FR/FR];
39 bis, rue des Moissons, F-51100 Reims (FR).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010767

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. September 2003 (27.09.2003)

(74) Anwalt: FABRY, Bernd; Cognis Deutschland GmbH &
Co. KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, KR, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(30) Angaben zur Priorität:
02292475.7 8. Oktober 2002 (08.10.2002) EP

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): COGNIS FRANCE S.A. [FR/FR]; Boussens,
F-31360 Saint-Martory (FR).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PAULY, Gilles
[FR/FR]; 5, rue de Begonias, F-54000 Nancy (FR).
CONTET-AUDONNEAU, Jean-Luc [FR/FR]; 3, rue
des Fuchsias, F-54130 Saint-Max (FR). DANOUX,
Louis [FR/FR]; 12, rue de Bretagne, F-54420 Saulxures

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PROTECTING THE SKIN FROM AGING

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM SCHUTZ DER HAUT GEGEN ALTERUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for the cosmetic treatment for improving and/or for protecting the human skin, scalp and/or mucous membranes. The inventive method is characterized by topically applying a preparation, containing at least one substance that effects the modulation of proteoglycans, especially lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan. The invention also relates to the use of a substance that effects the modulation of lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan in the production of cosmetic agents for protecting skin aging and oxidative stress. The invention further relates to the use of the substance for producing cosmetic agents for protecting from detrimental influences through environmental pollutants and UV radiation, for boosting the functions of the dermal/epidermal junctions, and to the use of preparations for improving wound healing and against alopecia, cellulite or rosacea.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung zur Verbesserung und/oder zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung, enthaltend mindestens eine Substanz, welche eine Modulation von Proteoglykanen, insbesondere von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, topisch aufträgt. Des Weiteren wird die Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz gegen Hautalterung, oxidativen Stress, die Verwendung der Substanz zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz gegen schädigende Einflüsse durch Umweltgifte und UV-Strahlung, zur Stärkung der Funktionen der Dermal-Epidermal-Junctions und die Verwendung von Zubereitungen zur Verbesserung der Wundheilung und gegen Alopecie, Cellulitis oder Rosacea, vorgeschlagen.

WO 2004/054532 A1

Verfahren zum Schutz und zur Modulation von Proteoglykanen

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der kosmetischen Zubereitungen und betrifft ein kosmetisches Verfahren zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen die Alterung, oxidativen Stress und gegen schädigende Einflüsse durch Umweltgifte und UV-Strahlung. Des Weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel und Mittel gegen besondere Hautkrankheiten.

Stand der Technik

Die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes besteht aus einer Vielzahl von Makromolekülen, die komplexe, dreidimensionale Netzwerke bilden, untereinander und mit den Zellen des Bindegewebes interagieren und so zu der strukturellen Integrität des Gewebes entscheidend beitragen. Sie bildet aber nicht nur ein Bindeglied zwischen einzelnen Zellen und Geweben, sondern sorgt über eine Filter- und Transportfunktion - von Wachstumsfaktoren, Inhibitoren, oder Hormonen - sowie über besondere Rezeptorbindungen auch für die Regulation des Zellwachstums, Versorgung von Zellen und die Zelldifferenzierung. Zu den wesentlichen Bestandteilen der extrazellulären Matrix zählen Collagen, Elastin, Glycoproteine, Hyaluronsäure, Glycosaminoglykane, Proteoglykane und Glykoproteine, die zur nichtfaserigen Grundstruktur gehören.

Die Proteoglykane sind Makromoleküle mit einem zentralen Protein, an das eine oder mehrere Glucosaminoglykan Seitenketten kovalent gebunden sind. Sie stellen die Hauptkomponente in der extrazellulären Matrix dar und beinhalten eine Vielzahl unterschiedlicher Moleküle, die in einer groben Einteilung nach großen und kleinen Proteoglykanen aufgeteilt werden. Proteoglykane befinden sich in allen Ebenen der Basalmembran, die eine weitgehend homogene Schicht dicht unterhalb von den basalen Epithelzellen bildet

und sich in drei Schichten unterteilen lässt. Der oberste Teil, der direkt an die Zellen angrenzt, ist die Lamina lucida, als mittlere Schicht der Basalmembran folgt die Lamina densa und die nach außen liegende Lamina fibroreticularis.

Proteoglykane tragen in der Basalmembran über die Bindungen zu faserigen Gewebsbestandteilen zur Gewebefestigkeit bei und beeinflussen über die Wasserbindung die Spannkraft der Haut. Untersuchungen haben ergeben, dass die verstärkte Faltenbildung der Haut und Abnahme der Elastizität mit Collagenfasern assoziiert ist.

Während der Alterung erfährt die Haut entscheidende Änderungen in ihren mechanischen Eigenschaften, der Fähigkeit zur Wasserretention, sowie ihrer Spannkraft und Elastizität. Proteoglykane haben hierauf einen entscheidenden Einfluß. Außerdem ist bei normalen Alterungsprozessen eine gegenläufige Änderung, nämlich mit zunehmendem Alter eine Abnahme der großen Chondroitinsulfat Proteoglycane (Versican) und eine parallele Zunahme der Anteile an kleinen Dermatansulfat Proteoglykanen (Decorin), zu beobachten.

Bekannt ist bisher die Beeinflussung von krankhaften Veränderungen der Haut durch Änderungen der Proteoglykane. So beschreibt die Internationale Patentanmeldung WO 01/17560 die Behandlung und Vorbeugung von bakteriellen Infektionen über Substanzen, die die Syndecan-1-Freisetzung hemmen. In der Internationalen Anmeldung WO 94/12162 wurde die Verminderung des Tumorwachstums und Anregung des Haarwachstums über eine Stimulation von Syndecan offenbart. Es konnte, wie der Patentanmeldung WO 93/09800 zu entnehmen ist, außerdem gezeigt werden, dass über eine Verabreichung von Decorin, Biglycan und Fibromodulin eine Narbenbildung reduziert oder sogar verhindert wird.

Da Bedarf an einer Vorbeugung von alterungsbedingten Hautveränderungen und an einem effektiven Schutz der Haut gegen umweltbedingte Alterungseinflüsse besteht, hat die Aufgabe der vorliegenden Patentanmeldung darin bestanden, neue Mechanismen zur Verbesserung der Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut zu finden, die zu einer Verzögerung der Hautalterung und zu einem Schutz der Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen Umwelteinflüsse, oxidativen Stress, toxische Substanzen oder UV-Strahlung beitragen und somit effektiv in kosmetischen und dermatopharmazeutischen Zubereitungen für die topische Anwendung genutzt werden können.

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung zur Verbesserung und/oder zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung, enthaltend mindestens eine Substanz, welche eine Modulation von Proteoglykanen, insbesondere von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, topisch aufträgt.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen Alterung, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz gegen oxidativen Stress, zum Schutz gegen toxische Umwelteinflüsse, zum Schutz gegen Schädigungen durch UV-Lichteinwirkung und zur Verbesserung der Funktionen der Dermal-Epidermal-Junctions, sowie die Verwendung zur Herstellung von dermatopharmazeutischen Zubereitungen zur Verbesserung der Wundheilung und Zubereitungen gegen Alopecie, Cellulitis oder Rosacea.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Modulation von Proteoglykanen, insbesondere von Lumican, Syndecan, Versican, Decorin, Glypican und/oder Biglycan zu einer Verbesserung und zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut oder Schleimhaut führt. Es konnte eine Straffung der Haut, eine erhöhte Elastizität und eine bessere Wasserbindungskapazität auch nach Exposition von UV-Strahlung beobachtet werden. Die Regenerationsfähigkeit der Haut ist deutlich verbessert und ermöglicht so, dass die Erneuerung der Haut insbesondere auch zur Wundheilung wesentlich schneller stattfindet und auch bei entzündlichen Hauterkrankungen, insbesondere Alopecie, Cellulitis und Rosacea große Vorteile bringt.

Substanzen, die eine Modulation von Proteoglykanen, insbesondere von Lumican, Syndecan, Versican, Decorin, Glypican und/oder Biglycan bewirken können alleine oder in Kombination mit weiteren Wirkstoffen

- dermale Makromoleküle stärken und resistenter gegen nicht-enzymatische Glykosylierung machen und so die Haut gegen toxische Umweltgifte und oxidativen Stress schützen,
- die Balance der Wachstumsfaktoren in der gealterten menschlichen Haut aufrechterhalten, um die Hauterneuerung und Reparatur der Haut nach Schädigungen durch UV-Strahlungseinwirkung oder bei der Wundheilung zu verbessern,

- die Bildung von Mikrofibrillen in der menschlichen Haut unterstützen und somit vor Hautalterungserscheinungen vorbeugen,
- die Funktionen der Dermal-Epidermal Junctions (DEJ) über eine verbesserte Verankerung durch Stärkung der Mikrofibrillen verbessern
- die Wasserbindungskapazität der Haut erhöhen und auf diese Weise zu einer strafferen Haut beitragen,
- die Bildung von Mikrofalten reduzieren und eine weitere Faltenbildung vermindern,
- das Auftreten von Alopecie verzögern,
- die Hautveränderungen in Folge von Cellulitis und Rosacea reduzieren,
- entzündliche Prozesse, die zu Irritationen, Rötung und Juckreiz führen in ihrer Ausprägung vermindern,
- die Melaninsynthese in der Haut beeinflussen,
- das Immunsystem der Haut stärken und somit das Abwehrsystem gegen schädigende Umwelteinflüsse verbessern.

Als Modulatoren haben sich Pflanzenextrakte, insbesondere der Extrakt aus *Pisum sativum* und/oder aus *Vigna aconitifolia*, Extrakte aus Mikroorganismen und/oder fermentationsprodukte pflanzlicher Herkunft als geeignet erwiesen. Möglich ist jedoch auch eine Modulation von Lumican, Syndecan, Versican, Decorin, Glypican und/oder Biglycan über die Applikation von mindestens einer Substanz, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Mannitol, Cyclodextrin, Hefeextrakt und Dinatriumsuccinat. Insbesondere die Kombination dieser Bestandteile trägt zu einer vorteilhaften Wirkung bei.

Ebenfalls beobachtet wurde eine Modulation der Moleküle über mindestens eine Substanz, die ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von

- Phytosterolen wie beispielsweise β -Sitosterol, Campesterol, Brassicasterol, Δ^5 -Avennasterol, α -Spinasterol oder Stigmasterol;
- Phytoestrogenen wie Isoflavonen (Genistein, Daidzein), Stilbenen, Lignan;
- Triterpenen wie Lupeol, Ursolsäure, Arjunoliquesäure, Oleanolic acid;
- Triterpensaponinen und Steroidsaponinen wie Sapogenin, Diosgenin, Hecogenin, Smilagenin, Sarsapogenin, Tigogenin, Yamogenin, Yuccagenin und Bassicsäure;

- Peptiden, insbesondere solchen, die den Wachstumsfaktoren TGF β , IL4 entsprechen und
- Flavonoiden, sowie Flavonoidderivaten, beobachtet.

Neben diesen Substanzen oder Pflanzenextrakten können die kosmetischen Mittel außerdem UV-Lichtschutzfaktoren und/oder Antioxidantien enthalten. Die Kombination aus Substanzen, die eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirken mit UV-Lichtschutzfaktoren und/oder Antioxidantien führt durch die unterschiedlichen Mechanismen zu einer synergistischen Wirkungsweise und bietet einen hervorragenden Schutz gegen schädigende Einflüsse und Hautalterung durch UV-Lichteinwirkung.

Lumican

Lumican gehört zur Familie der Keratansulfate, einer Leucin reichen Proteoglykangruppe (LRP), die in der Haut zusammen mit fibrillärem Collagen lokalisiert sind. In den Fibrillen verschiedener Bindegewebe trägt Lumican zu Elastizität und Stabilität des Gewebes bei. Histologisch erscheinen Collagenstränge in Lumican armem Gewebe desorganisiert und ohne Festigkeit. Insbesondere im Unterhautgewebe erkennt man einen Mangel an Ordnung und Orientierung von Collagensträngen und Fibroblasten. Die histologischen Anomalien können auch mit Elektronenmikroskop anhand der Untersuchung der Organisation der Collagenmatrix, erhöhten interfibrillären Räumen und veränderter Morphologie der Fibrillen verifiziert werden.

Syndecan

Syndecane sind der Gruppe transmembraner Heparansulfat Proteoglykane zuzuordnen, die als Corezeptoren mit Integrin und Wachstumsfaktor Tyrosinkinase-Rezeptoren agieren. Durch ihre negative Oberflächenladung binden sie an positiv geladene Matrixabschnitte und bilden festsitzende Kontakte in der Basallamina. Syndecan-4 ist ein wichtiger Oberflächenrezeptor für die Wundheilung und die Angiogenese. Syndecan-1 ist das hauptsächliche Heparansulfat Proteoglykan der Epidermis. Es enthält Heparansulfat und Chondroitinsulfat und befindet sich in ausgereiftem, vollentwickeltem Gewebe vorwiegend in einfachen und schichtenförmigen Epithelien. In der Epidermis ist Syndecan-1 besonders in der Suprabasal Zellschicht, Lamina rara, zu finden. Es hat einen wesentlichen Anteil an der Migration und Proliferation von Keratinocyten bei der Wundheilung.

Wissenschaftler haben kürzlich im Syndecan-1 einen Enhancer gefunden (FiRE – fibroblast growth factor-inducible response element – im Promoter des Syndecan-1 Gens), der die Genexpression in Keratinocyten am Wundrand aktiviert. Sie konnten aufzeigen, dass die Zusammensetzung der extracellulären Matrix und die Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren beeinflusst werden durch die epidermale Regulation der Syndecan-1 Expression, somit ist FiRE ein neues Ziel für die Genregulation der extrazellulären Matrix.

Versican

Versican zählt zu den großen Chondroitinsulfat Proteoglykanen, die sich in der Lamina densa, dem mittleren Teil der Basalmembran und in der Lamina fibroreticularis befinden.

Decorin

Decorin ist eines der kleinsten Proteoglykane aus der Leucinreichen Familie (LRP). Ein Dermatan-sulfat Proteoglykan, das im Wesentlichen in der extracellulären Matrix stark Collagenhaltiger Gewebe gefunden wird, wo es die Oberfläche von Collagenfibrillen bedeckt.

Glypican

Glypican ist ein Proteoglykan, das über Glycosylphosphatidylinositol membrangebunden verankert ist und Antithrombin sowie Lipoprotein Lipasen auf der endothelialen Zelloberfläche bindet.

Biglycan

Biglycan ist ein kleines Proteoglykan, das über mesenchymale Zellen ausgeschüttet wird. Es wird ebenfalls durch endotheliale und epitheliale Zellen synthetisiert und ist vornehmlich im pericellulären Spalt, aber auch im Zellkern zu finden. Einige Faktoren wie TGF β und b-FGF regulieren die Biglycan Synthese durch Fibroblasten. Die Funktion des Biglycans ist noch weitgehend unbekannt.

UV-Lichtschutzfilter und Antioxidantien

Unter UV-Lichtschutzfaktoren sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher;
- 4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-iso-propylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexyl-ester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, oder Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate.

Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion sowie Enaminverbindungen. Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Besonders günstige Kombinationen bestehen aus den Derivate des Benzoylmethans, z.B. 4-tert-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol® 1789) und 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethyl-hexylester (Octocrylene) in Kombination mit Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester und/oder 4-Methoxyzimtsäurepropylester und/oder 4-Methoxyzimtsäureisoamylester. Vorteilhaft werden deartige Kombinationen mit wasserlöslichen Filtern wie z.B. 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze kombiniert.

Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metalloxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyro-

sin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Äpfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajarettsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Beispiele

Es wurden Glucosaminoglykane und Proteoglykane menschlicher Haut unterschiedlichen Alters untersucht, um nachzuweisen, dass alterungsbedingte Änderungen von Proteoglykanen zum entsprechenden Aussehen der Haut und zu ihren mechanischen Eigenschaften beitragen.

Dazu wurden Proben von Kinderhaut, Erwachsenenhaut und gealterter Haut gewonnen und daraus Zellkulturen aus Keratinocyten und Fibroblasten kultiviert.

Um die Merkmale von menschlicher Haut in Abhängigkeit vom Alter zu bestimmen, wurden die folgenden klassischen Techniken eingesetzt [19-WEGROWSKI Y, PALTOT V, GILLERY P, KALIS B, RANDOUX A, MAQUART FX ; Biochemical Journal, 1995, 307, 3, 673-678; WEGROWSKI Y, GILLERY P, KOTLARZ G , PERREAU C , GEORGES N and MAQUART FX, Molecular and Cellular Biochemistry, 2000, 205, 125-131].

Für Glucosaminoglykane:

Verwendung von radioaktiv markierten Molekülen wie Tritium markierten Glucosaminen für alle Glucosaminoglykane außer Keratansulfat und ^{35}S für alle sulfatierten Glucosaminoglykane.

Quantitative Bestimmung der markierten Moleküle in Glucosaminoglykanen sowie

Elektrophorese-Techniken

Für Proteoglykane:

Northern Blot Technique zur Bestimmung der RNA-messengern in Zelle von Proteoglykanen mit geringen Molekulargewicht wie Lumican und Syndecan

1. Untersuchung humaner dermaler Fibroblasten von Spendern unterschiedlicher Alterskategorie

Die Menge an RNA-Messengern des Proteoglykans Lumican wurde in einer Kultur von Fibroblasten nach der Northern Blot Technique bestimmt und die Ergebnisse in Tabelle 1 als Verhältnis Menge RNA-Messenger für Lumican zur Menge an ^{18}S ribosomaler RNA dargestellt.

Tabelle 1: Verhältnis der Menge RNA-Messenger für Lumican zur Menge an ¹⁸S ribosomaler RNA für unterschiedliche Alterskategorien

Alter (Jahre)	Anzahl der Probanden	Mittelwert des Verhältnisses [Lumican RNAm / ¹⁸ S ribosomal RNA]
1 - 15	8	4,0
16 - 50	8	2,7
51 - 71	8	1,9

Die in Tabelle 1 ausgewiesenen Daten zeigen deutlich, dass die Menge an RNA-Messenger für Lumican mit zunehmendem Alter des Fibroblasten Spenders sinkt. Dieses kann bedeuten, dass die Lumican Syntheserate in den Hautzellen einen wesentlichen Einfluß auf das Aussehen alternder Haut hat.

2. Untersuchung humaner Keratinocyten von Spendern unterschiedlicher Alterskategorie

Die Menge an RNA-Messengern des Proteoglykans Syndecan-1 wurde in einer Kultur von Keratinocyten nach der Northern Blot Technique bestimmt und die Ergebnisse in Tabelle 2 als Verhältnis Menge RNA-Messenger für Syndecan-1 zur Menge an ¹⁸S ribosomaler RNA dargestellt.

Tabelle 2: Verhältnis der Menge RNA-Messenger für Syndecan-1 zur Menge an ¹⁸S ribosomaler RNA für unterschiedliche Alterskategorien

Alter (Jahre)	Anzahl der Probanden	Mittelwert des Verhältnisses [Syndecan-1 RNAm / ¹⁸ S ribosomal RNA]
1 - 15	4	5,1
16 - 50	4	3,2
51 - 71	4	3,1

Auch bei vergleichbaren Untersuchungen am Proteoglykan Syndecan-1 erkennt man eine Abnahme der RNA-Messenger mit zunehmendem Alter der Keratinocyten-Spender, so dass eine Verringerung der Synthese dieses Proteoglykans angenommen werden muß. Auch dieses ist ein Hinweis, dass die Syntheserate der Proteoglykane einen wichtigen Einfluß auf die Hautalterung haben kann.

3. Stimulation des Lumican mRNA Gehaltes in MRC5 Fibroblasten durch IGF-1

Untersucht wurde die Stimulation des Lumican mRNA Gehaltes in MRC5 Fibroblasten inkubiert mit steigenden Konzentrationen des Wachstumsfaktors IGF-1 (Insulin like Groth Factor 1, Sigma-Aldrich).

Der Gehalt an mRNA des Proteoglycans Lumican in Kulturen humaner Fibroblasten - MRC5 Fibroblasten - wurde nach der Northern Blot Methode bestimmt.

Tabelle 3: Ergebnisse als Gehalt an mRNA für Lumican gegenüber housekeeping gene 36B4 mRNA in Abhängigkeit von der IGF-1 - Konzentration

Konzentration an IGF-1 (ng/ml)	Mittelwert [mRNA lumican / 36B4 m RNA]
0	0.86
0.1	1.38
1	2
10	3.2

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass IGF-1 in Kulturen von MRC5-Fibroblasten den Gehalt an mRNA für Lumican erhöht.

Patentansprüche

1. Verfahren zur kosmetischen Behandlung zur Verbesserung und/oder zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung, enthaltend mindestens eine Substanz, welche eine Modulation von Proteoglykanen bewirkt, topisch aufträgt.
2. Verfahren zur kosmetischen Behandlung zur Verbesserung und/oder zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung, enthaltend mindestens eine Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, topisch aufträgt
3. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen Alterung.
4. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen toxische Umwelteinflüsse.
5. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen Schädigungen durch UV-Lichteinwirkung.
6. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut gegen oxidativen Stress.
7. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung von dermopharmazeutischen Zubereitungen zur Verbesserung der Wundheilung.
8. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan be-

wirkt, zur Herstellung kosmetischer Mittel zur Verbesserung der Funktionen der Dermal-Epidermal-Junctions.

9. Verwendung einer Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, zur Herstellung von dermatopharmazeutischen Zubereitungen gegen Alopecie, Cellulitis oder Rosacea.

10. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, ein Pflanzenextrakt und/oder ein Extrakt aus Mikroorganismen und/oder ein Fermentationsprodukt pflanzlicher Herkunft ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Pflanzenextrakt aus der Pflanze *Pisum sativum* und/oder *Vigna aconitifolia* gewonnen ist.

12. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, Mannitol und/oder Cyclodextrin und/oder Hefeextrakt und/oder Dinatriumsuccinat enthält.

13. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von Phytosterolen, Phytoestrogenen, Triterpenen, Triterpensaponinen und Steroidsaponinen, Peptiden und Flavonoiden, sowie Flavonoidderivaten.

14. Verwendung von Wachstumsfaktoren zur Modulation von Lumican.

15. Verwendung von IGF-1 (Insulin like Growth Factor – 1) zur Modulation von Lumican.

16. Verfahren zur kosmetischen Behandlung zur Verbesserung und/oder zum Schutz der menschlichen Haut, Kopfhaut und/oder Schleimhaut, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Zubereitung, enthaltend Wachstumsfaktoren, die eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirken, topisch aufträgt.

17. Kosmetische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Substanz, welche eine Modulation von Lumican und/oder Syndecan und/oder Versican und/oder Decorin und/oder Glypican und/oder Biglycan bewirkt, und UV-Lichtschutzfaktoren und/oder Antioxidantien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/10767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/48 A61K7/06 A61K31/00 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 03943 A (COGNIS FRANCE S A ;CONTET AUDONNEAU JEAN LUC (FR); DANOUX LOUIS (F) 17 January 2002 (2002-01-17) the whole document	1-10,12, 17
X	WO 01 08652 A (UNILEVER PLC ;LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 8 February 2001 (2001-02-08) page 4, line 1 -page 6, line 5 page 8, line 15 -page 9, line 29; claims 1,4-11; examples 3-8	1-8,13, 17
X	WO 02 36091 A (UNILEVER PLC ;LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 10 May 2002 (2002-05-10) the whole document	1-8,10, 13,17
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2004

Date of mailing of the international search report

16/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10767

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 47110 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 23 September 1999 (1999-09-23) the whole document	1-8, 17
X	WO 02 39960 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 23 May 2002 (2002-05-23) the whole document	1-8, 17
X,P	WO 02 098384 A (COGNIS FRANCE S A ; JEANMAIRE CHRISTINE (FR); PAULY-FLORENTINY MURI) 12 December 2002 (2002-12-12) page 2, line 3 - line 28 page 5, paragraph 2 page 6, line 3 - page 11, line 30; claims 1-4, 6-26; tables 6-13 page 25, line 1 - page 26, line 3	1-13, 17
X	FR 2 797 186 A (LIMOUSINE D APPLIC BIOLOG SILA) 9 February 2001 (2001-02-09) the whole document	1-3, 8, 10, 17
X	WO 00 69404 A (PROCTER & GAMBLE) 23 November 2000 (2000-11-23) the whole document	1-8, 10, 13, 17
X	WO 98 33475 A (PAULY GILLES ; SEROBIOLOGIQUES LAB SA (FR)) 6 August 1998 (1998-08-06) the whole document	1-8, 10-12, 17
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 02 (C & JP 11 315007 A (YAMAKAWA BOEKI KK), 16 November 1999 (1999-11-16) abstract	1-8, 10, 11, 17
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2001:403395 XP002236785 abstract & JP 2001 151633 A (NOEVIR CO.) 5 June 2001 (2001-06-05)	1-8, 10-12, 17
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/10767

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Week 200130 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-285124 XP002236786 & JP 2000 344650 A (SHISEIDO CO), 12 December 2000 (2000-12-12) abstract	1-8, 13, 17
X	DATABASE CAPLUS 'Online! retrieved from STN Database accession no. 1999:650844 XP002274220 the whole document	14-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/10767

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See Supplemental Sheet

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

Claims: -

The current claims 1-17 relate to a disproportionately large number of possible compounds and products ("substance that effects a modulation of proteoglycans", "plant extract", "extract from microorganisms", "fermentation product", "phytosterols", "phytoestrogen", "triterpenes", "triterpene saponines", "steroid saponines", "peptides", "flavonoids" and "flavonoid derivatives") of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense.

The current claims relate to a substance characterized by a desirable characteristic or property, namely the modulation of different proteoglycans. The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the substance in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense.

The problem of unity of invention would arise.

Searched claims: 1-14, 16-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/10767

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/10767

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0203943	A	17-01-2002	AU 7970101 A	21-01-2002
			WO 0203943 A1	17-01-2002
			EP 1343468 A1	17-09-2003
			JP 2004502712 T	29-01-2004
			US 2004028697 A1	12-02-2004
WO 0108652	A	08-02-2001	AU 6985500 A	19-02-2001
			CA 2391343 A1	08-02-2001
			CN 1376050 T	23-10-2002
			WO 0108652 A1	08-02-2001
			EP 1198222 A1	24-04-2002
			JP 2003505492 T	12-02-2003
			US 6551602 B1	22-04-2003
			ZA 200200552 A	22-01-2003
WO 0236091	A	10-05-2002	AU 2175802 A	15-05-2002
			BR 0115375 A	02-09-2003
			CA 2423301 A1	10-05-2002
			WO 0236091 A1	10-05-2002
			EP 1367988 A1	10-12-2003
WO 9947110	A	23-09-1999	US 6022896 A	08-02-2000
			AU 2836499 A	11-10-1999
			AU 6534799 A	29-06-2000
			CA 2322233 A1	23-09-1999
			CN 1293566 T	02-05-2001
			DE 69912254 D1	27-11-2003
			WO 9947110 A1	23-09-1999
			EP 1013178 A1	28-06-2000
			EP 1061896 A1	27-12-2000
			ID 27020 A	22-02-2001
			JP 2002506800 T	05-03-2002
			US 6042841 A	28-03-2000
			US 6365175 B1	02-04-2002
			ZA 9902067 A	11-10-2000
			AU 740627 B2	08-11-2001
			AU 4259799 A	03-04-2000
			BR 9913589 A	05-06-2001
			CA 2343130 A1	23-03-2000
			CN 1325297 T	05-12-2001
			CZ 20010886 A3	15-08-2001
			DE 69902473 D1	12-09-2002
			DE 69902473 T2	03-07-2003
			WO 0015179 A2	23-03-2000
			EP 1109527 A2	27-06-2001
			ES 2181501 T3	16-02-2003
			ID 29403 A	30-08-2001
			JP 2002524482 T	06-08-2002
			PL 346866 A1	11-03-2002
			TW 550072 B	01-09-2003
			ZA 200101828 A	05-03-2002
WO 0239960	A	23-05-2002	AU 2067902 A	27-05-2002
			BR 0115389 A	26-08-2003
			CA 2426467 A1	23-05-2002
			CN 1474684 T	11-02-2004
			CZ 20031335 A3	17-09-2003
			WO 0239960 A2	23-05-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10767

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0239960	A		EP 1333805 A2	13-08-2003
WO 02098384	A	12-12-2002	EP 1262166 A1 WO 02098384 A1	04-12-2002 12-12-2002
FR 2797186	A	09-02-2001	FR 2797186 A1 US 6531132 B1	09-02-2001 11-03-2003
WO 0069404	A	23-11-2000	AU 4699200 A BR 0010619 A CA 2373158 A1 CN 1351487 T CZ 20014004 A3 EP 1181006 A1 JP 2002544217 T WO 0069404 A1 US 2002098218 A1	05-12-2000 19-02-2002 23-11-2000 29-05-2002 15-05-2002 27-02-2002 24-12-2002 23-11-2000 25-07-2002
WO 9833475	A	06-08-1998	FR 2758984 A1 AT 221768 T AU 5994498 A DE 69807097 D1 DE 69807097 T2 EP 1019016 A1 ES 2181163 T3 WO 9833475 A1 US 6184199 B1	07-08-1998 15-08-2002 25-08-1998 12-09-2002 17-04-2003 19-07-2000 16-02-2003 06-08-1998 06-02-2001
JP 11315007	A	16-11-1999	NONE	
JP 2001151633	A	05-06-2001	JP 3461769 B2	27-10-2003
JP 2000344650	A	12-12-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10767

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48 A61K7/06 A61K31/00 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02 03943 A (COGNIS FRANCE S A ;CONTET AUDONNEAU JEAN LUC (FR); DANOUX LOUIS (F) 17. Januar 2002 (2002-01-17) das ganze Dokument	1-10,12, 17
X	WO 01 08652 A (UNILEVER PLC ;LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 8. Februar 2001 (2001-02-08) Seite 4, Zeile 1 -Seite 6, Zeile 5 Seite 8, Zeile 15 -Seite 9, Zeile 29; Ansprüche 1,4-11; Beispiele 3-8	1-8,13, 17
X	WO 02 36091 A (UNILEVER PLC ;LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 10. Mai 2002 (2002-05-10) das ganze Dokument	1-8,10, 13,17

	---/---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

19. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fischer, J.P.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10767

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 47110 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 23. September 1999 (1999-09-23) das ganze Dokument ---	1-8,17
X	WO 02 39960 A (UNILEVER PLC ; LEVER HINDUSTAN LTD (IN); UNILEVER NV (NL)) 23. Mai 2002 (2002-05-23) das ganze Dokument ---	1-8,17
X,P	WO 02 098384 A (COGNIS FRANCE S A ;JEANMAIRE CHRISTINE (FR); PAULY-FLORENTINY MURI) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Seite 2, Zeile 3 - Zeile 28 Seite 5, Absatz 2 Seite 6, Zeile 3 -Seite 11, Zeile 30; Ansprüche 1-4,6-26; Tabellen 6-13 Seite 25, Zeile 1 -Seite 26, Zeile 3 ---	1-13,17
X	FR 2 797 186 A (LIMOUSINE D APPLIC BIOLOG SILA) 9. Februar 2001 (2001-02-09) das ganze Dokument ---	1-3,8, 10,17
X	WO 00 69404 A (PROCTER & GAMBLE) 23. November 2000 (2000-11-23) das ganze Dokument ---	1-8,10, 13,17
X	WO 98 33475 A (PAULY GILLES ;SEROBIOLOGIQUES LAB SA (FR)) 6. August 1998 (1998-08-06) das ganze Dokument ---	1-8, 10-12,17
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 02 (C & JP 11 315007 A (YAMAKAWA BOEKI KK), 16. November 1999 (1999-11-16) Zusammenfassung ---	1-8,10, 11,17
X	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 2001:403395 XP002236785 Zusammenfassung & JP 2001 151633 A (NOEVIR CO.) 5. Juni 2001 (2001-06-05) ---	1-8, 10-12,17

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE WPI Week 200130 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2001-285124 XP002236786 & JP 2000 344650 A (SHISEIDO CO), 12. Dezember 2000 (2000-12-12) Zusammenfassung	1-8,13, 17
X	DATABASE CAPLUS 'Online! retrieved from STN Database accession no. 1999:650844 XP002274220 das ganze Dokument	14-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/10767

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. -
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. -
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. -
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: -

Die geltenden Patentansprüche 1-17 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen und Produkte ("Substanz, welche eine Modulation von Proteoglykane bewirkt", "Pflanzenextrakt", "Extrakt aus Mikroorganismen", "Fermentationprodukt", "Phytosterolen", "Phytoestrogen", "Triterpenen", "Triterpensaponinen", "Steroidsaponinen", "Peptiden", "Flavonoiden" und Flavonoidderivaten"), von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen.

auf eine Substanz, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Modulation von verschiedene Proteoglykanen. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Substanz über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen.

würde sich das Problem von der Einheit der Anmeldung stellen.

recherchierte Ansprüche: 1-14,16-17

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0203943 A	17-01-2002	AU 7970101 A WO 0203943 A1 EP 1343468 A1 JP 2004502712 T US 2004028697 A1	21-01-2002 17-01-2002 17-09-2003 29-01-2004 12-02-2004
WO 0108652 A	08-02-2001	AU 6985500 A CA 2391343 A1 CN 1376050 T WO 0108652 A1 EP 1198222 A1 JP 2003505492 T US 6551602 B1 ZA 200200552 A	19-02-2001 08-02-2001 23-10-2002 08-02-2001 24-04-2002 12-02-2003 22-04-2003 22-01-2003
WO 0236091 A	10-05-2002	AU 2175802 A BR 0115375 A CA 2423301 A1 WO 0236091 A1 EP 1367988 A1	15-05-2002 02-09-2003 10-05-2002 10-05-2002 10-12-2003
WO 9947110 A	23-09-1999	US 6022896 A AU 2836499 A AU 6534799 A CA 2322233 A1 CN 1293566 T DE 69912254 D1 WO 9947110 A1 EP 1013178 A1 EP 1061896 A1 ID 27020 A JP 2002506800 T US 6042841 A US 6365175 B1 ZA 9902067 A AU 740627 B2 AU 4259799 A BR 9913589 A CA 2343130 A1 CN 1325297 T CZ 20010886 A3 DE 69902473 D1 DE 69902473 T2 WO 0015179 A2 EP 1109527 A2 ES 2181501 T3 ID 29403 A JP 2002524482 T PL 346866 A1 TW 550072 B ZA 200101828 A	08-02-2000 11-10-1999 29-06-2000 23-09-1999 02-05-2001 27-11-2003 23-09-1999 28-06-2000 27-12-2000 22-02-2001 05-03-2002 28-03-2000 02-04-2002 11-10-2000 08-11-2001 03-04-2000 05-06-2001 23-03-2000 05-12-2001 15-08-2001 12-09-2002 03-07-2003 23-03-2000 27-06-2001 16-02-2003 30-08-2001 06-08-2002 11-03-2002 01-09-2003 05-03-2002
WO 0239960 A	23-05-2002	AU 2067902 A BR 0115389 A CA 2426467 A1 CN 1474684 T CZ 20031335 A3 WO 0239960 A2	27-05-2002 26-08-2003 23-05-2002 11-02-2004 17-09-2003 23-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0239960 A		EP 1333805 A2	13-08-2003
WO 02098384 A	12-12-2002	EP 1262166 A1 WO 02098384 A1	04-12-2002 12-12-2002
FR 2797186 A	09-02-2001	FR 2797186 A1 US 6531132 B1	09-02-2001 11-03-2003
WO 0069404 A	23-11-2000	AU 4699200 A BR 0010619 A CA 2373158 A1 CN 1351487 T CZ 20014004 A3 EP 1181006 A1 JP 2002544217 T WO 0069404 A1 US 2002098218 A1	05-12-2000 19-02-2002 23-11-2000 29-05-2002 15-05-2002 27-02-2002 24-12-2002 23-11-2000 25-07-2002
WO 9833475 A	06-08-1998	FR 2758984 A1 AT 221768 T AU 5994498 A DE 69807097 D1 DE 69807097 T2 EP 1019016 A1 ES 2181163 T3 WO 9833475 A1 US 6184199 B1	07-08-1998 15-08-2002 25-08-1998 12-09-2002 17-04-2003 19-07-2000 16-02-2003 06-08-1998 06-02-2001
JP 11315007 A	16-11-1999	KEINE	
JP 2001151633 A	05-06-2001	JP 3461769 B2	27-10-2003
JP 2000344650 A	12-12-2000	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Method for Protecting the Skin from Aging

Field of the Invention

This invention relates generally to cosmetic preparations and, more particularly, to a cosmetic process for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against ageing, oxidative stress and the harmful effects of environmental toxins and UV radiation. The present invention also relates to the use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations and preparations for treating particular skin diseases.

10

Prior Art

The extracellular matrix of the connective tissue consists of a plurality of macromolecules which form complex three-dimensional networks, interact with one another and with the cells of the connective tissue and thus contribute significantly to the structural integrity of the tissue. However, not only do they form a link between individual cells and tissues, they also provide for the regulation of cell growth, cell supply and cell differentiation through a filter and transport function (of growth factors, inhibitors or hormones) and through special receptor bonds. Key constituents of the extracellular matrix include collagen, elastin, glycoproteins, hyaluronic acid, glycosaminoglycans, proteoglycans and glycoproteins which belong to the non-fibrous basic structure.

Proteoglycans are macromolecules with a central protein to which one or more glucosaminoglycan side chains are covalently bonded. They represent the main component in the extracellular matrix and comprise a number of different molecules which may be roughly divided into large and small proteoglycans. Proteoglycans can be found at all levels of the basal

THIS PAGE BLANK (USPTO)

membrane which forms a largely homogeneous layer immediately below the basal epithelial cells and which can be divided into three layers. The uppermost part, which directly adjoins the cells, is the Lamina lucida which is followed by the Lamina densa as the middle layer of the basal membrane
5 and then by the outer Lamina fibroreticularis.

In the basal membrane, proteoglycans contribute towards tissue strength via the bonds to fibrous tissue constituents and, by binding water, influence the elasticity of the skin. Studies have shown that the increased wrinkling of the skin and the reduction in elasticity is associated with
10 collagen fibers.

During ageing, the skin undergoes major changes in its mechanical properties, in its ability to retain water and in its firmness and elasticity. Proteoglycans have a major influence on these changes. In addition, in normal ageing processes, an opposite change is observed, i.e. a reduction
15 in the large chondroitin sulfate proteoglycans (versican) and a parallel increase in the numbers of small dermatan sulfate proteoglycans (decorin) with increasing age.

It is known that disease-induced changes in the skin can be influenced by changes in the proteoglycans. Thus, International patent
20 application **WO 01/17560** describes the treatment and prevention of bacterial infections using substances which inhibit the release of syndecan-1. International patent application **WO 94/12162** discloses the reduction in tumour growth and the stimulation of hair growth by the stimulation of syndecan. In addition, it has been shown that scar formation is reduced or
25 even prevented by administration of decorin, biglycan and fibromodulin (cf. International patent application **WO 93/09800**).

In view of the demand for preventing ageing-induced changes in the skin and for effective protection of the skin against environment-induced ageing effects, the problem addressed by the present invention was to
30 provide new mechanisms for improving the skin, scalp and/or mucous

THIS PAGE BLANK (15770)

membrane which would contribute to a delay in skin ageing and to protection of the skin, scalp and/or mucous membrane against environmental influences, oxidative stress, toxic substances or UV radiation and which could therefore be effectively used in cosmetic and
5 dermopharmaceutical preparations for topical application.

Description of the Invention

The present invention relates to a cosmetic treatment process for improving and/or protecting the human skin, scalp and/or mucous
10 membrane, characterized in that a preparation containing at least one substance which modulates proteoglycans, more particularly lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan, is topically applied.

The present invention also relates to the use of a substance which
15 modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against ageing, for the production of cosmetic preparations for protection against oxidative stress, for protection against toxic environmental influences, for protection
20 against damage by UV light and for improving the functions of the dermal/epidermal junctions and to their use for the production of dermopharmaceutical preparations for improving the healing of wounds and preparations for treating alopecia, cellulitis or roseacea.

It has surprisingly been found that the modulation of proteoglycans,
25 more particularly lumican, syndecan, versican, decorin, glypican and/or biglycan, leads to an improvement in, and to protection of, the human skin, scalp or mucous membrane. Thus, firming of the skin, increased elasticity and a better water-binding capacity have been observed, even after exposure to UV radiation. The capacity of the skin for regeneration is
30 distinctly improved, so that renewal of the skin and particularly the healing

THIS PAGE BLANK (USPTO)

of wounds take place far more quickly which also affords advantages in the treatment of inflammatory skin diseases, more particularly alopecia, cellulitis and roseacea.

5 Substances which modulate proteoglycans, more particularly lumican, syndecan, versican, decorin, glypican and/or biglycan, may be used on their own or in combination with other active principles which

- 10 ♦ strengthen dermal macromolecules and make them more resistant to non-enzymatic glycosylation and thus protect the skin against toxic environmental poisons and oxidative stress,
- ♦ maintain the balance of the growth factors in aged human skin in order to improve the renewal and repair of the skin after damage by UV radiation or in wound healing processes,
- ♦ support the formation of microfibrils in the human skin and hence
15 provide protection against manifestations of skin ageing,
- ♦ improve the functions of the dermal/epidermal junctions (DEJ) through improved anchorage by strengthening of the microfibrils,
- ♦ increase the water-binding capacity of the skin and thus contribute to firmer skin,
- 20 ♦ reduce the formation of microwrinkles and reduce further wrinkling,
- ♦ delay the appearance of alopecia,
- ♦ reduce skin changes attributable to cellulitis and roseacea,
- ♦ reduce the development of inflammatory processes which lead to irritation, reddening and itching
- 25 ♦ influence the synthesis of melanin in the skin,
- ♦ strengthen the immune system of the skin and thus improve the defence system against harmful environmental influences.

Modulators which have proved to be suitable are plant extracts,
30 more particularly the extract of *Pisum sativum* and/or *Vigna aconitifolia*,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

extracts of microorganisms and/or fermentation products of vegetable origin. However, lumican, syndecan, versican, decorin, glypican and/or biglycan can also be modulated by the application of at least one substance selected from the group consisting of mannitol, cyclodextrin, yeast extract and disodium succinate. The combination of these constituents in particular leads to an advantageous effect.

Modulation of the molecules by at least one substance selected from the group consisting of

- 10 • phytosterols such as, for example β -sitosterol, campesterol, brassicasterol, Δ^5 -avenasterol, α -spinasterol or stigmasterol;
- phytoestrogens, such as isoflavones (genistein, daidzein), stilbenes, lignan;
- triterpenes, such as lupeol, ursolic acid, arjunolic acid, oleanolic acid;
- 15 • triterpene saponins and steroid saponins, such as sapogenin, diosgenin, hecogenin, smilagenin, sarsapogenin, tigogenin, yamogenin, yuccagenin and bassic acid;
- peptides, more particularly those which correspond to the growth factors TGF β , IL4 and
- 20 • flavonoids and flavonoid derivatives.

Besides these substances or plant extracts, the cosmetic preparations may also contain UV protection factors and/or antioxidants. The combination of substances which modulate lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan with UV protection factors and/or antioxidants leads through the various mechanisms to a synergistic mode of action and affords excellent protection against harmful effects and ageing of the skin by UV light.

30 Lumican

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Lumican belongs to the family of keratan sulfates, a group of leucine-rich proteoglycans (LRP), which are located in the skin together with fibrillar collagen. In the fibrils of various connective tissues, lumican contributes to the elasticity and stability of the tissue. Histologically, collagen strands appear disorganized and without strength in lumican-poor tissue. In the subcutaneous tissue in particular, there is a lack of order and orientation of collagen strands and fibroblasts. The histological anomalies can also be verified with an electron microscope by examining the organization of the collagen matrix, enlarged interfibrillar spaces and modified morphology of the fibrils.

Syndecan

Syndecans belong to the group of transmembranal heparan sulfate proteoglycans which act as co-receptors with integrin and growth factor tyrosinekinase receptors. Through their negative surface charge, they bind to positively charged matrix sections and form firmly anchored contacts in the basal lamina. Syndecan-4 is an important surface receptor for wound healing and angiogenesis. Syndecan-1 is the main heparan sulfate proteoglycan of the epidermis. It contains heparan sulfate and chondroitin sulfate and is found in mature, fully developed tissue, mainly in simple and layer-form epithelia. In the epidermis, syndecan-1 is found in particular in the suprabasal cell layer, Lamina rara. It has a significant share in the migration and proliferation of keratinocytes in wound healing. Scientists have recently found an enhancer in syndecan-1 (FiRE – fibroblast growth factor-inducible response element – in the promoter of the syndecan-1 gene) which activates gene expression in keratinocytes at the edges of wounds. They were able to show that the composition of the extracellular matrix and the availability of growth factors are influenced by the epidermal regulation of syndecan-1 expression, so that FiRE is a new goal for the gene regulation of the extracellular matrix.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Versican

Versican is one of the large chondroitin sulfate proteoglycans which are found in the Lamina densa, the middle part of the basal membrane, and
5 in the Lamina fibroreticularis.

Decorin

Decorin is one of the smallest proteoglycans of the leucine-rich family (LRP). A dermatan sulfate proteoglycan which is largely found in the
10 extracellular matrix of collagen-rich tissue where it covers the surface of collagen fibrils.

Glypican

Glypican is a proteoglycan which is anchored by linkage to
15 membrane through glycosyl phosphatidyl inositol and which binds antithrombin and lipoprotein lipases on the endothelial cell surface.

Biglycan

Biglycan is a small proteoglycan which is released through
20 mesenchymal cells. It is also synthesized by endothelial and epithelial cells and is found mainly in the pericellular gap, but also in the cell core. Some factors, such as TGF β and b-FGF, regulate biglycan synthesis by fibroblasts. The function of biglycan is still largely unknown.

25 UV protection factors and antioxidants

UV protection factors in the context of the invention are, for example, organic substances (light filters) which are liquid or crystalline at room temperature and which are capable of absorbing ultraviolet radiation and of releasing the energy absorbed in the form of longer-wave radiation, for

THIS PAGE BLANK (USPTO)

example heat. UV-B filters can be oil-soluble or water-soluble. The following are examples of oil-soluble substances:

- 5 ➤ 3-benzylidene camphor or 3-benzylidene norcamphor and derivatives thereof, for example 3-(4-methylbenzylidene)-camphor;
- 4-aminobenzoic acid derivatives, preferably 4-(dimethylamino)-benzoic acid-2-ethylhexyl ester, 4-(dimethylamino)-benzoic acid-2-octyl ester and 4-(dimethylamino)-benzoic acid amyl ester;
- 10 ➤ esters of cinnamic acid, preferably 4-methoxycinnamic acid-2-ethylhexyl ester, 4-methoxycinnamic acid propyl ester, 4-methoxycinnamic acid isoamyl ester, 2-cyano-3,3-phenylcinnamic acid-2-ethylhexyl ester (Octocrylene);
- esters of salicylic acid, preferably salicylic acid-2-ethylhexyl ester, salicylic acid-4-isopropylbenzyl ester, salicylic acid homomenthyl ester;
- 15 ➤ derivatives of benzophenone, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenone, 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone;
- esters of benzalmalonic acid, preferably 4-methoxybenzalmalonic acid di-2-ethylhexyl ester;
- 20 ➤ triazine derivatives such as, for example, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazine and Octyl Triazone or Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB);
- propane-1,3-diones such as, for example, 1-(4-tert.butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propane-1,3-dione;
- 25 ➤ ketotricyclo(5.2.1.0)decane derivatives.

Suitable water-soluble substances are

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid and alkali metal, alkaline earth metal, ammonium, alkylammonium, alkanolammonium and glucammonium salts thereof;
- sulfonic acid derivatives of benzophenones, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulfonic acid and salts thereof;
- sulfonic acid derivatives of 3-benzylidene camphor such as, for example, 4-(2-oxo-3-bornylidenemethyl)-benzene sulfonic acid and 2-methyl-5-(2-oxo-3-bornylidene)-sulfonic acid and salts thereof.

10 Typical UV-A filters are, in particular, derivatives of benzoyl methane such as, for example, 1-(4'-tert.butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)-propane-1,3-dione, 4-tert.butyl-4'-methoxydibenzoyl methane (Parsol 1789) or 1-phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propane-1,3-dione and enamine compounds. The UV-A and UV-B filters may of course also be used in the form of

15 mixtures. Particularly favorable combinations consist of the derivatives of benzoyl methane, for example 4-tert.butyl-4'-methoxydibenzoylmethane (Parsol® 1789) and 2-cyano-3,3-phenylcinnamic acid-2-ethyl hexyl ester (Octocrylene) in combination with esters of cinnamic acid, preferably 4-methoxycinnamic acid-2-ethyl hexyl ester and/or 4-methoxycinnamic acid

20 propyl ester and/or 4-methoxycinnamic acid isoamyl ester. Combinations such as these are advantageously combined with water-soluble filters such as, for example, 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid and alkali metal, alkaline earth metal, ammonium, alkylammonium, alkanolammonium and glucammonium salts thereof.

25 Besides the soluble substances mentioned, insoluble light-blocking pigments, i.e. finely dispersed metal oxides or salts, may also be used for this purpose. Examples of suitable metal oxides are, in particular, zinc oxide and titanium dioxide and also oxides of iron, zirconium, silicon, manganese, aluminium and cerium and mixtures thereof. Silicates

30 (talcum), barium sulfate and zinc stearate may be used as salts. The

THIS PAGE BLANK (USPTO)

oxides and salts are used in the form of the pigments for skin-care and skin-protecting emulsions and decorative cosmetics. The particles should have a mean diameter of less than 100 nm, preferably between 5 and 50 nm and more preferably between 15 and 30 nm. They may be spherical in shape although ellipsoidal particles or other non-spherical particles may also be used. The pigments may also be surface-treated, i.e. hydrophilicized or hydrophobicized. Typical examples are coated titanium dioxides, for example Titandioxid T 805 (Degussa) and Eusolex® T2000 (Merck). Suitable hydrophobic coating materials are, above all, silicones and, among these, especially trialkoxyoctylsilanes or simethicones. So-called micro- or nanopigments are preferably used in sun protection products. Micronized zinc oxide is preferably used.

Besides the two groups of primary sun protection factors mentioned above, secondary sun protection factors of the antioxidant type may also be used. Secondary sun protection factors of the antioxidant type interrupt the photochemical reaction chain which is initiated when UV rays penetrate into the skin. Typical examples are amino acids (for example glycine, histidine, tyrosine, tryptophane) and derivatives thereof, imidazoles (for example urocanic acid) and derivatives thereof, peptides, such as D,L-carnosine, D-carnosine, L-carnosine and derivatives thereof (for example anserine), carotinoids, carotenes (for example α -carotene, β -carotene, lycopene) and derivatives thereof, chlorogenic acid and derivatives thereof, liponic acid and derivatives thereof (for example dihydroliponic acid), aurothioglucose, propylthiouracil and other thiols (for example thioredoxine, glutathione, cysteine, cystine, cystamine and glycosyl, N-acetyl, methyl, ethyl, propyl, amyl, butyl and lauryl, palmitoyl, oleyl, γ -linoleyl, cholesteryl and glyceryl esters thereof) and their salts, dilaurylthiodipropionate, distearylthiodipropionate, thiodipropionic acid and derivatives thereof (esters, ethers, peptides, lipids, nucleotides, nucleosides and salts) and sulfoximine compounds (for example butionine sulfoximines, homocysteine

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sulfoximine, butionine sulfones, penta-, hexa- and hepta-thionine sulfoximine) in very small compatible dosages (for example pmole to μ mole/kg), also (metal) chelators (for example α -hydroxyfatty acids, palmitic acid, phytic acid, lactoferrine), α -hydroxy acids (for example citric acid, lactic acid, malic acid), humic acid, bile acid, bile extracts, bilirubin, biliverdin, EDTA, EGTA and derivatives thereof, unsaturated fatty acids and derivatives thereof (for example γ -linolenic acid, linoleic acid, oleic acid), folic acid and derivatives thereof, ubiquinone and ubiquinol and derivatives thereof, vitamin C and derivatives thereof (for example ascorbyl palmitate, Mg ascorbyl phosphate, ascorbyl acetate), tocopherols and derivatives (for example vitamin E acetate), vitamin A and derivatives (vitamin A palmitate) and coniferyl benzoate of benzoin resin, rutinic acid and derivatives thereof, α -glycosyl rutin, ferulic acid, furfurylidene glucitol, carnosine, butyl hydroxytoluene, butyl hydroxyanisole, nordihydroguaiaic resin acid, nordihydroguaiairetic acid, trihydroxybutyrophenone, uric acid and derivatives thereof, mannose and derivatives thereof, Superoxid-Dismutase, zinc and derivatives thereof (for example ZnO, ZnSO₄), selenium and derivatives thereof (for example selenium methionine), stilbenes and derivatives thereof (for example stilbene oxide, trans-stilbene oxide) and derivatives of these active substances suitable for the purposes of the invention (salts, esters, ethers, sugars, nucleotides, nucleosides, peptides and lipids).

Examples

Glucosaminoglycans and proteoglycans of human skin varying in age were investigated to show that ageing-induced changes of proteoglycans contribute to the corresponding appearance of the skin and to its mechanical properties. To this end, samples of child's skin, adult's skin and aged skin were taken and cell cultures of keratinocytes and fibroblasts were cultivated from them.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

In order to determine the features of human skin as a function of age, the following classical techniques were used [19-WEGROWSKI, Y.; PALTOT, V.; GILLERY, P.; KALIS, B.; RANDOUX, A.; MAQUART, F.X.; **Biochemical Journal** 2995, 307, 3, 673-678; WEGROWSKI, Y.; GILLERY, P.; KOTLARZ, G.; PERREAU, C.; GEORGES, N. and MAQUART, F.X.; **Molecular and Cellular Biochemistry**, 200, 205, 125-131].

For glucosaminoglycans:

10 Use of radioactively marked molecules, such as tritium-marked glucosamines, for all glucosaminoglycans except keratan sulfate and ^{35}S for all sulfated glucosaminoglycans. Quantitative determination of the marked molecules in glucosaminoglycans and electrophoresis techniques.

For proteoglycans:

15 Northern Blot technique for determining the RNA messengers in cells of low molecular weight proteoglycans, such as lumican and syndecan.

20 1. Investigation of human dermal fibroblasts from donors in different age categories

The quantity of RNA messengers of the proteoglycan lumican was determined in a fibroblast culture by the Northern Blot technique. The results are set out in Table 1 as the ratio of the quantity of RNA messengers for lumican to the quantity of ^{18}S ribosomal RNA.

25

Table 1.

Ratio of the quantity of RNA messengers for lumican to the quantity of ^{18}S ribosomal RNA for different age categories

Age (years)	No. of volunteers	Mean value of [lumican RNAm] : [^{18}S ribosomal RNA] ratio

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1-15	8	4.0
16-50	8	2.7
51-71	8	1.9

The data in Table 1 clearly show that the quantity of RNA messengers for lumican decreases with increasing age of the fibroblast donor. This can mean that the lumican synthesis rate in the skin cells has a significant influence on the appearance of ageing skin.

2. Investigation of human keratinocytes from donors in different age categories

The quantity of RNA messengers of the proteoglycan syndecan-1 was determined in a keratinocyte culture by the Northern Blot technique. The results are set out in Table 2 as the ratio of the quantity of RNA messengers for syndecan-1 to the quantity of ¹⁸S ribosomal RNA.

Table 2.

Ratio of the quantity of RNA messengers for syndecan-1 to the quantity of ¹⁸S ribosomal RNA for different age categories

Age (years)	No. of volunteers	Mean value of [syndecan-1RNA] : [18S ribosomal RNA] ratio
1-15	4	5.1
16-50	4	3.2
51-71	4	3.1

Even comparable investigation of the proteoglycan syndecan-1 shows a reduction in the RNA messengers with increasing age of the keratinocyte donors, so that it must be assumed that there is a reduction in the synthesis of this proteoglycan. This is also an indication that the synthesis rate of the proteoglycans can have a significant influence on the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ageing of skin.

3. Stimulation of the lumican mRNA content in MRC5 fibroblasts by IGF-1.

5 The stimulation of the lumican mRNA content in MRC5 fibroblasts incubated with increasing concentrations of the growth factor IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1, Sigma-Aldrich) was investigated. The content of mRNA of the proteoglycan lumican in cultures of human fibroblasts – MRC5 fibroblasts – was determined by the Northern Blot method.

10

Table 3

Results as lumican mRNA content against housekeeping gene 36B4 mRNA as a function of the IGF-1 concentration

Concentration of IGF-1 (ng/ml)	Mean value [mRNA lumican/36B4 mRNA]
0	0.86
0.1	1.38
1	2
10	3.2

15 The results clearly show that IGF-1 in cultures of MRC5 fibroblasts increases the mRNA content for lumican.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1. A cosmetic treatment process for improving and/or protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane, characterized in that a preparation containing at least one substance which modulates proteoglycans is topically applied.
5
2. A cosmetic treatment process for improving and/or protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane, characterized in that a preparation containing at least one substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan is topically applied.
10
3. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against ageing.
- 15 4. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against toxic environmental influences.
- 20 5. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against damage by UV light.
- 25 6. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the production of cosmetic preparations for protecting the human skin, scalp and/or mucous membrane against oxidative stress
- 30 7. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

production of dermatopharmaceutical preparations for improving wound healing.

8. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the
5 production of cosmetic preparations for improving the functions of the dermal/epidermal junctions.

9. The use of a substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan for the
10 production of dermatopharmaceutical preparations for treating alopecia, cellulitis or roseacea.

10. The use claimed in at least one of claims 3 to 9, characterized in that the substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan is a plant extract and/or an
15 extract of microorganisms and/or a fermentation product of vegetable origin.

11. The use claimed in claim 10, characterized in that the plant extract is obtained from the plant *Pisum sativum* and/or *Vigna aconitifolia*.

12. The use claimed in at least one of claims 3 to 9, characterized in that the substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican
20 and/or decorin and/or glypican and/or biglycan contains mannitol and/or cyclodextrin and/or yeast extract and/or disodium succinate.

13. The use claimed in at least one of claims 3 to 9, characterized in that the substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan is selected from the group
25 consisting of phytosterols, phytoestrogens, triterpenes, triterpene saponins and steroid saponins, peptides and flavonoids and flavonoid derivatives.

14. The use of growth factors for modulating lumican.

15. The use of IGF-1 (Insulin-like Growth Factor -1) for modulating lumican.

30 16. A cosmetic treatment process for improving and/or protecting the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

human skin, scalp and/or mucous membrane, characterized in that a preparation containing growth factors which modulate lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan is topically applied.

- 5 17. Cosmetic preparations containing at least one substance which modulates lumican and/or syndecan and/or versican and/or decorin and/or glypican and/or biglycan, UV protection factors and/or antioxidants.

THIS PAGE BLANK (USPTO)